

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 776 885 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
04.06.1997 Bulletin 1997/23

(21) Numéro de dépôt: **96402424.4**

(22) Date de dépôt: **13.11.1996**

(51) Int Cl.⁶: **C07C 323/56, C07C 317/44,
C07C 327/48, C07C 323/62,
C07C 229/60, C07C 65/40,
C07C 235/56, C07C 69/92,
C07C 65/28, C07C 327/32,
C07D 317/22, C07D 333/38,
A61K 7/48, A61K 7/06,
A61K 31/19**

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

(30) Priorité: **01.12.1995 FR 9514260**

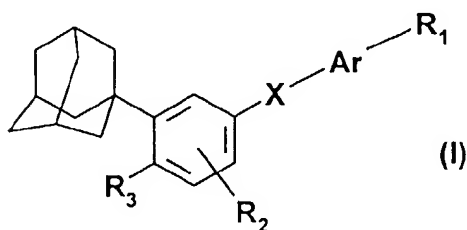
(71) Demandeur: **CENTRE INTERNATIONAL DE
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES
GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA)
F-06560 Valbonne (FR)**

(72) Inventeur: **Bernardon, Jean-Michel
06650 Le Rouret (FR)**

(74) Mandataire: **Tezier Herman, Béatrice
L'OREAL,
Département Propriété Industrielle,
90, rue du Gal Roguet
92583 Clichy Cédex (FR)**

(54) **Composés biaromatiques portant un groupement adamantyl en ortho, compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant et utilisations**

(57) L'invention concerne de nouveaux composés biaromatiques qui présentent comme formule générale (I):



ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

EP 0 776 885 A1

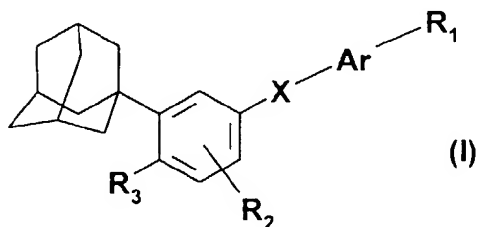
Description

L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés biaromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle:

- R_1 représente

(i) le radical $-CH_3$

(ii) le radical $-(CH_2)_n-O-R_4$

(iii) le radical $-O-(CH_2)_m-(CO)_n-R_5$

(iv) le radical $-CO-R_6$

(v) le radical $-CO-O-R_7$

les valeurs m et n, ainsi que les différents radicaux R_4 à R_7 ayant la signification donnée ci-après,

- R_2 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical $-OR_4$, un radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$.

- R_3 représente:

(i) un radical $-Y-(CH_2)_p-Y-(CH_2)_q-R_8$

(ii) un radical $-(CH_2)_p-Y-(CH_2)_q-R_8$

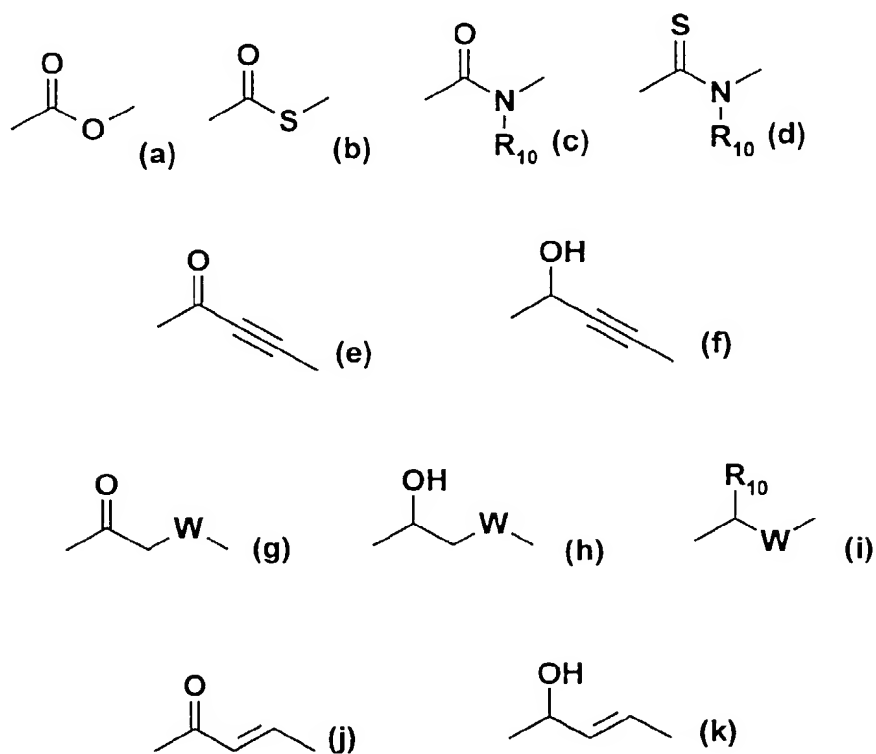
(iii) un radical $-Y-(CH_2)_q-R_8$

(iv) un radical $-CH=CH-(CH_2)_r-R_8$

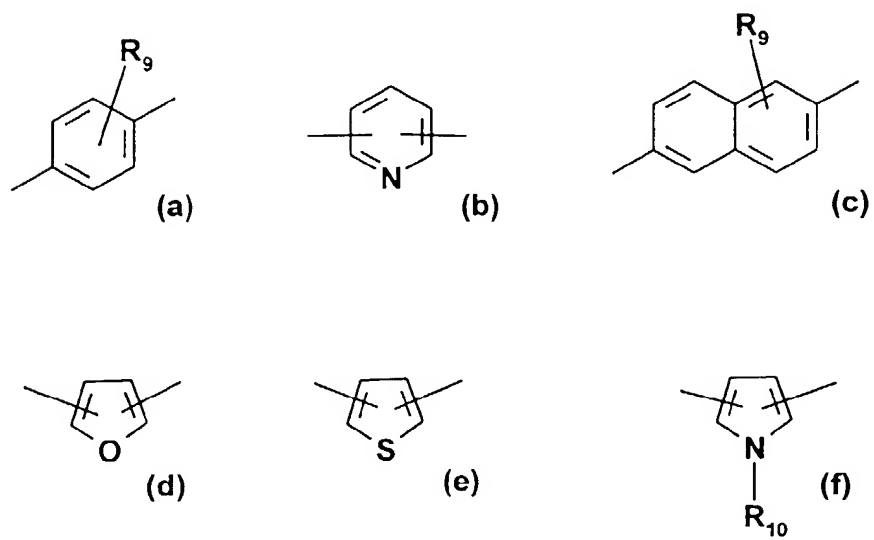
(v) un radical $-(CH_2)_q-R_8$

les valeurs p, q, r et les radicaux Y et R₉ ayant la signification donnée ci-après,

- X représente les liaisons de formules (a)-(k) suivantes pouvant être lues dans les deux sens :

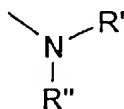


- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(f) suivantes :



étant entendu que dans tout ce qui précède :

- m est un nombre entier égal à 1, 2 ou 3
- n est un nombre entier égal à 0 ou 1
- 5 - p est un nombre entier compris inclusivement entre 1 et 12
- q est un nombre entier compris inclusivement entre 0 et 12
- 10 - r est un nombre entier compris inclusivement entre 0 et 10
- t est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2
- Y représente l'atome d'oxygène ou le radical S(O)t
- 15 - W représente l'atome d'oxygène, le radical S(O)t ou le radical N-R₁₀
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -CO-R₁₁
- R₅ représente un alkyle inférieur ou un hétérocycle
- 20 - R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical



30 dans lequel R' et R'' représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de peptide ou de sucre ou encore, pris ensemble, forment un hétérocycle.

- R₇ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide.
- 35 - R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique en C3-C6, un radical monohydroxyalkyle ou un radical polyhydroxyalkyle dont les hydroxy sont éventuellement protégés sous forme de méthoxy ou d'acétoxy ou d'acétonide, un radical aryle, un radical alkynyle, un radical -CO-R₆, un radical -CO-O-R₇, un radical aminoalkyle dont la fonction amine est éventuellement substituée par un ou deux groupements alkyles inférieurs, un hétérocycle, R₇ ayant la signification donnée ci-dessus
- 40 - R₉ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical -OR₄, un radical -O-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃.
- 45 - R₁₀, identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur
- R₁₁ représente un radical alkyle inférieur

50 étant donné que lorsque:

- X représente la liaison de formule (a), (b), (c), (g), (h), (j) ou (k), alors R₃ est différent du radical de formule (iii), (iv) ou (v) dans laquelle R₈ est un atome d'hydrogène,
- 55 - X représente la liaison de formule (a), alors R₃ est différent du radical (iii),
- X représente la liaison de formule (b) et R₃ représente le radical de formule (iii) dans laquelle Y représente un

atome de soufre, alors R_8 est différent du radical aryle,

- X représente la liaison de formule (g), (h), (i) ou (k) et R_3 représente le radical de formule (v), alors R_8 est différent d'un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle.

5

L'invention vise également les sels des composés de formule (I) lorsque R_1 ou R_8 représente une fonction acide carboxylique et/ou lorsque R_8 représente une fonction amine, les analogues chiraux et les isomères géométriques desdits composés de formule (I). Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, par addition d'un acide, il s'agit de sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables obtenus par addition d'un acide

10

minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, citrique, fumarique, hémisuccinique, maléique et mandélique. Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels par addition d'une base, il s'agit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique.

15

Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 12, de préférence de 1 à 9, atomes de carbone, avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, nonyle et dodécyle.

Par radical alkyle linéaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

Par radical alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle.

20

Parmi les radicaux monohydroxyalkyle, on préfère un radical présentant 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

25

Parmi les radicaux aryle, on préfère un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Parmi les radicaux aralkyle, on préfère le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Parmi les radicaux alkényle, on préfère un radical contenant de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

30

Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

Par reste d'acide, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

35

Par hétérocycle enfin, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C_1 - C_6 ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

Par radical aminoalkyle, on entend un radical contenant de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, notamment les radicaux aminométhyle, 3-aminopropyle, 6-aminohexyle.

40

Parmi les radicaux alkynyle, on préfère un radical ayant de 2 à 6 atomes de carbone, notamment un radical propargyle.

Parmi les radicaux cycloaliphatiques de 3 à 6 atomes de carbone, on peut citer plus particulièrement le radical cyclopropyle et cyclohexyle.

45

Lorsque les radicaux R_2 et R_9 représentent un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de brome ou de chlore.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants:

50

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiométhyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylsulfinylméthyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylsulfonyl]benzoïque.

55

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylsulfinyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylsulfonylméthyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiocarboxamido]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylthio]benzoïque.

5 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylamino]benzoïque.

Acide 4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphényl]-1-propynyl]]benzoïque.

10 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzamido]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoyloxy]benzoïque.

Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]benzoïque.

15 Acide 4-[[3-hydroxy-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl]]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) phenylcarboxamido]benzoïque.

20 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy)phenylcarboxamido] benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxyphénylcarboxamido] benzoïque..

Acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénoxyméthyl]-4-thiophenecarboxylique.

25 Acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylaminométhyl]-4-thiophene carboxylique.

Acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylthiométhyl]-4-thiophene carboxylique.

30 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) benzoyloxy]benzoïque.

Acide 4-[3-hydroxy-3-[5-(1-adamantyl)-2,4-dimethoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoylthio]benzoïque.

35 Acide N-méthyl-4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl carboxamido]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphénylthiocarboxamido] benzoïque.

40 Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]benzoïque.

Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]-1-propenyl]] benzoïque.

Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphényl]-1-propenyl]] benzoïque.

45 Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-(3-hydroxypropyloxy)phényl]-1-propenyl]]benzoïque.

4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoyloxy]benzaldéhyde.

50 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoyloxy]benzeneméthanol.

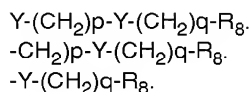
(E)-N-éthyl-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphényl]-1-propenyl]]benzamide.

(E)-N-(4-hydroxyphényl)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxy methoxyphényl]-1-propenyl]]benzamide.

55 (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphényl]-1-propenyl]]phenol.

Selon la présente invention les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels au moins l'une des, et de préférence toutes les, conditions suivantes est remplie :

- R_1 est le radical
-COO- R_7 ou -CO- R_6 .
- R_3 est le radical



- X représente une liaison de formule (a), (e), (f), (j) ou (k).
- Ar représente le radical de formule (a) ou (b).

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés aux figures 1, 2 et 3.

Ainsi les composés de formule I(a) peuvent être obtenus (figure 1) en faisant réagir en milieu anhydre, dans un solvant organique de préférence le THF et en présence d'une amine tertiaire (par exemple triéthylamine ou pyridine) une forme activée d'un acide benzoïque (2) par exemple un chlorure d'acide (3) sur un composé phénolique de formule (7).

Ainsi les composés de formule I(b) peuvent être obtenus (figure 1) en faisant réagir en milieu anhydre, dans un solvant organique de préférence le THF et en présence d'une amine tertiaire (par exemple triéthylamine ou pyridine) une forme activée d'un acide benzoïque (2) par exemple un chlorure d'acide (3) sur un composé thiophénolique de formule (8).

Ainsi les composés de formule I(c) peuvent être obtenus (figure 1) en faisant réagir en milieu anhydre, dans un solvant organique de préférence le THF et en présence d'une amine tertiaire (par exemple triéthylamine ou pyridine) une forme activée d'un acide carboxylique aromatique (2) par exemple un chlorure d'acide (3) sur un composé aminé de formule (9).

Ainsi les composés de formule I(d) peuvent être obtenus (figure 1) à partir des composés de formule 1(c) par réaction avec le réactif de Lawesson.

Ainsi les composés de formule 1(e) peuvent être préparés (figure 1) à partir des alcools benzyliques (5) par transformation en dérivés bromés (6) avec du tribromure de phosphore puis réaction en présence de carbonate de potassium ou d'un hydruure alcalin (hydruure de sodium) ou par transfert de phase en utilisant par exemple le bromure de tétrabutylammonium comme sel quaternaire avec un composé (10) porteur d'une fonction hydroxy ou thiol ou amino.

Ainsi les composés de formule I(f) peuvent être obtenus (figure 2) à partir des dérivés acetophenones (11) par transformation en dérivé bromé (12) à l'aide du brome puis réaction en présence de carbonate de potassium ou d'un hydruure alcalin (hydruure de sodium) ou par transfert de phase en utilisant par exemple le bromure de tétrabutylammonium comme sel quaternaire avec un composé (10) porteur d'une fonction hydroxy ou thiol ou amino. Les composés de formule I(g) peuvent être obtenus à partir du dérivé I(f) par réaction avec du borohydruure de sodium dans un solvant alcoolique.

Ainsi les composés de formule I(h) peuvent être obtenus (figure 2) à partir des dérivés acetophenones (11) par réaction avec des dérivés aldéhydes aromatiques (13) en présence de méthylate de sodium ou de soude dans un solvant alcoolique tel le méthanol. A partir de ces composés par réaction avec du borohydruure de sodium en présence de trichlorure de Cerium, on obtient les composés de formule I(i).

Ainsi les composés de formule I(j) peuvent être préparés (figure 2) à partir des dérivés aldéhydes aromatiques (4) par réaction avec le triméthylsilylacétylénure de lithium puis déprotection avec le fluorure de tétrabutylammonium pour obtenir les dérivés α -hydroxyacétyléniques (14). Puis couplage avec les dérivés halogénés (15) de préférence iodé en présence d'un catalyseur au Palladium (par exemple le chlorure de Bis-(triphenylphosphine)palladium(II) dans un solvant tel la triéthylamine. L'oxydation de ces composés avec soit le pyridinium dichromate ou l'oxyde de manganèse ou le réactif de Swern conduit aux dérivés de formule I(k).

Lorsque R_3 représente les radicaux $-(CH_2)_p-Y-(CH_2)_q-R_8$ ou $-CH=CH-(CH_2)_r-R_8$, les composés peuvent être obtenus (figure 3 dans laquelle s égal $p-2$) à partir des dérivés phénoliques (16) que l'on transforme en dérivés triflates (17) puis substitution nucléophile en présence d'un catalyseur au palladium selon les conditions générales décrites par:

- S. Cacchi et al. Tetrahedron Letter, 1986, 27, 3931-3934.
- W. J. Scott et al. J. Org. Chem. 1985, 50, 2302-2308.
- J. K. Stille et al. J. Am. Chem. Soc; 1987, 109, 5478-5486.

Lorsque R_1 représente le radical -COOH, les composés sont préparés en protégeant R_1 par un groupe protecteur de type alkyle, allylique, benzylique ou tert-butylique.

Le passage à la forme libre peut être effectué:

- dans le cas d'un groupe protecteur alkyle, au moyen de soude ou d'hydroxyde de lithium dans un solvant alcoolique tel le méthanol ou dans le THF.
- dans le cas d'un groupe protecteur allylique, au moyen d'un catalyseur tel certains complexes de métaux de transition en présence d'une amine secondaire telle la morpholine.
- 5 - dans le cas d'un groupement protecteur benzylique, par débenzylation en présence d'hydrogène au moyen d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon.
- dans le cas d'un groupement protecteur de type tert-butylique au moyen d'iodure de triméthylsilyle.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Ces composés présentent une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Ces tests montrent les activités de ces composés respectivement dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Dans le test de différenciation des cellules (F9), il est possible d'évaluer une activité agoniste, comme une activité antagoniste aux récepteurs de l'acide rétinolique. Un antagoniste est inactif lorsqu'il est seul dans ce test, mais inhibe partiellement ou totalement l'effet produit par un rétinolide agoniste sur la morphologie et sur la sécrétion de l'activateur plasminogène. Certains de ces composés présentent donc également une activité dans un test qui consiste à identifier des molécules antagonistes des RARs, tel que décrit dans la demande de brevet français n° 95-07302 déposée le 19 juin 1995 par la Demanderesse. Ce test comprend les étapes suivantes : (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'une molécule agoniste des RARs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur ce même mammifère ou sur cette même partie de la peau du mammifère, avant, pendant ou après l'étape (i), une molécule susceptible de présenter une activité antagoniste des RARs et (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère. Ainsi, la réponse à une application topique sur l'oreille d'un mammifère d'une molécule agoniste des RARs qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de cette oreille peut être inhibée par l'administration par voie systémique ou topique d'une molécule antagoniste des RARs.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnéées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnéées nodulokystiques, conglobata, les acnéées séniles, les acnéées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

- 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,
- 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,
- 11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,
- 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- 13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,
- 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,
- 15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose.

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinoïde, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinoïde, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des

corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullissants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétokonazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïne (5,5-diphénylimidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-triynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

EXEMPLE 1

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylthiométhyl]benzoïque.

(a) O-3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényldiméthylthiocarbamate.

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 600 mg (20 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 50 ml de DMF. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 5,5 g (20 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxy phénol dans 100 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux, on ajoute ensuite une solution de 3,3 g (26 mmoles) de chlorure de diméthylthiocarbamoyl dans 50 ml de DMF et agite pendant huit heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (70-30). Après évaporation des solvants, on recueille 3,1 g (46%) du produit attendu de point de fusion 162-4°C.

(b) S-3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényldiméthylthiocarbamate.

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 3 g (8,7 mmoles) du produit précédent et chauffe à 300°C pendant trente minutes. On extrait le milieu réactionnel avec du dichlorométhane, lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 2,4 g (80%) du produit attendu de point de fusion 154-5°C.

(c) 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylthiol.

Dans un ballon, on introduit 2,3 g (6,6 mmoles) du produit précédent et 50 ml d'une solution de soude méthanolique (2N) et chauffe à reflux pendant trois heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (10-90). Après évaporation des solvants, on recueille 1,2 g (66%) du dérivé thiol attendu de point de fusion 149-51°C.

(d) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylthiométhyl]benzoïque.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,1 g (36,6 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 50 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 4,2 g (15,2 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxy-

phénylthiol dans 20 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite une solution de 3,3 g (15,2 mmoles) d'acide 4-bromométhylbenzoïque dans 20 ml de DMF et agite à température ambiante pendant huit heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique (95-5). Après évaporation des solvants, on recueille 4,2 g (68%) du produit attendu de point de fusion 204-5°C.

EXEMPLE 2

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylsulfinylméthyl]benzoïque.

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiométhyl]benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 5 g (12,3 mmoles) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiométhyl]benzoïque 50 ml de méthanol et ajoute 330 µl d'acide sulfurique concentré. On chauffe à reflux pendant huit heures puis évapore le milieu réactionnel à sec. On reprend par de l'eau, neutralise avec du bicarbonate de sodium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et de l'hexane (40-60). Après évaporation des solvants, on recueille 4,1 g (79%) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiométhyl]benzoate de méthyle.

(b) 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylsulfinylméthyl]benzoate de méthyle.

Dans un ballon on introduit 844 mg (2 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiométhyl]benzoate de méthyle 20 ml de dichlorométhane et ajoute 386 mg (1,9 mmoles) d'acide méta-chloroperbenzoïque. On agite à température ambiante pendant deux heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique (90-10). Après évaporation des solvants, on recueille 270 mg (30%) de l'ester attendu de point de fusion 121-2°C.

(c) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylsulfinylméthyl]benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 1,1 g (2,7 mmoles) de l'ester méthylique précédent, 40 ml de THF et 40 ml d'une solution de soude méthanolique (2N) et agite à température ambiante pendant huit heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie à pH 1, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré et séché. On recueille 900 mg (78%) de l'acide attendu de point de fusion 164-5°C.

EXEMPLE 3

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylsulfonyl]benzoïque.

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylsulfonyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 2(b) par réaction de 4,22 g (10 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylthio]benzoate de méthyle avec 10,35 g (30 mmoles) d'acide méta-chloroperbenzoïque, on obtient 1,66 g (37%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 168-70°C.

(b) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylsulfonyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(c) à partir de 3,98 g (8,7 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 3,13 g (81%) de l'acide attendu de point de fusion 231-2°C.

EXEMPLE 4

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylsulfinyl]benzoïque.

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylsulfinyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 2(b) par réaction de 2,96 g (7 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylthio]benzoate de méthyle avec 1,42 g (7 mmoles) d'acide méta-chloroperbenzoïque, on obtient 2,33 g (76%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 151-2°C.

(b) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylsulfonyle]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(c) à partir de 2,7 g (6,2 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 2,36 g (90%) de l'acide attendu de point de fusion 192-3°C.

EXEMPLE 5

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylsulfonyleméthyl]benzoïque.

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylsulfonyleméthyl]benzoate de méthyle.

Dans un ballon on introduit 1,8 g (4,2 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiométhyl]benzoate de méthyle 20 ml de dichlorométhane et ajoute 3,4 g (16,9 mmoles) d'acide méta-chloroperoxybenzoïque. On agite à température ambiante pendant deux heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (90-10). Après évaporation des solvants, on recueille 1,8 g (93%) de l'ester attendu de point de fusion 166-8°C.

(b) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylsulfonyleméthyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(a) à partir de 2,1 g (4 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,3 g (68%) de l'acide attendu de point de fusion 238-9°C.

EXEMPLE 6

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiocarboxamido]benzoïque.

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiocarboxamido]benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 6,7 g (16,6 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylcarboxamido]benzoate de méthyle 60 ml de toluène et ajoute 4,1 g (9,9 mmoles) de réactif de Lawesson. On chauffe à reflux pendant trois heures, évapore le milieu réactionnel à sec. On reprend le résidu obtenu par l'eau et le dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 6 g (83%) de l'ester attendu de point de fusion 198-200°C.

(b) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiocarboxamido]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(a) à partir de 6 g (14,3 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 5,6 g (92%) de l'acide attendu de point de fusion 255-6°C.

EXEMPLE 7

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylthio]benzoïque.

(a) 3-(1-adamantyl)-4-methoxybenzène-méthanol.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 8 g (0,2 mole) d'hydruure double de lithium et d'aluminium et 50 ml de THF anhydre. On ajoute goutte à goutte une solution de 28,6 g (0,1 mole) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-methoxybenzoïque dans 260 ml de THF anhydre et chauffe à reflux pendant 16 heures. On refroidit le milieu réactionnel et hydrolyse avec 14,4 ml d'une solution de tartrate double de sodium et de potassium. On filtre le sel, évapore le filtrat, triture le solide obtenu dans l'hexane, filtre, sèche. On recueille 26,2 g (96%) de l'alcool benzylique attendu de point de fusion 134-5°C.

(b) bromure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzyle.

Dans un tricol, on introduit 2,72 g (10 mmoles) de l'alcool benzylique précédent 30 ml de toluène et 800 µl (10 mmoles) de pyridine. A 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 940 µl (10 mmoles) de tribromure de phosphore dans 9 ml de toluène et agite à température ambiante 4 heures. On évapore le milieu réactionnel à sec, reprend le résidu par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré et séché. On recueille 2,35 g (70%) du bromure de benzyle attendu de point de fusion 95-9°C.

(c) 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylthio]benzoate de méthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,44 g (48 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile)

et 25 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 6,73 g (40 mmoles) de 4-mercaptobenzoate de méthyle dans 60 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite une solution de 16,1 g (48 mmoles) de bromure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzyle dans 90 ml de DMF et agite à température ambiante pendant huit heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (40-60). Après évaporation des solvants, on recueille 16,75 g (99%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 143-5°C.

(d) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylméthylthio]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(a) à partir de 4,22 g (10 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 3,15 g (77%) de l'acide attendu de point de fusion 225-7°C.

EXEMPLE 8

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylméthylamino]benzoïque.

(a) N-tert-butyloxycarbonyl-3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylméthylamino]benzoate de benzyle.

De manière analogue à l'exemple 7(c) par réaction de 10,6 g (34,6 mmoles) de bromure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzyle avec 8,6 g (26,3 mmoles) de 4-tert-butyloxycarboxamidobenzoate de benzyle, on obtient 14 g (91%) de l'ester benzylique attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylméthylamino]benzoate de benzyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 13,96 g (24 mmoles) de l'ester benzylique précédent et 100 ml de tétrachlorure de carbone. On ajoute goutte à goutte 5 ml (48 mmoles) d'iodure de triméthylsilane et agite à température ambiante pendant 12 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (55-45). Après évaporation des solvants, on recueille 6,64 g (57%) de l'ester benzylique attendu.

(c) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylméthylamino]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(a) à partir de 1,44 g (3 mmoles) de l'ester benzylique précédent, on obtient 877 mg (75%) de l'acide attendu de point de fusion 259-60°C.

EXEMPLE 9

Acide 4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-propynyl]]benzoïque.

(a) 4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 21,5 g (0,1 mole) de 4-bromobenzoate de méthyle, 300 ml de triéthylamine et un mélange de 200 mg d'acétate de palladium et de 400 mg de triphénylphosphine. On ajoute ensuite 20 g (0,204 mole) de triméthylsilylacétylène, chauffe progressivement à 90°C durant 1 heure et laisse à cette température pendant 5 heures. On refroidit le milieu réactionnel, filtre le sel et évapore le filtrat. On reprend le résidu avec 200 ml d'acide chlorhydrique (5%) et 400 ml d'éther éthylique. On décante la phase étherée, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 23 g (100%) du dérivé attendu sous forme d'une huile incolore.

(b) 4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 3 g (10 mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyle, 2,3 g (10 mmoles) du dérivé précédent et 100 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°C par petites quantités 4,7 g (35 mmoles) d'AlCl₃ et agite à température ambiante pendant 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans la glace, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (80-20). On recueille 970 mg (23%) de produit attendu, de point de fusion 156-8°C.

(c) acide 4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-propynyl]]benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 962 mg (2,2 mmoles) de l'ester méthylique précédent 10 ml de THF et ajoute 283

mg (6,7 mmoles) d'hydroxyde de lithium. On chauffe à reflux pendant 5 heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le solide obtenu est trituré dans l'hexane, filtré, séché. On recueille 600 mg (85%) de l'acide attendu de point de fusion 232-4°C.

EXEMPLE 10

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzamido]benzoïque.

(a) 3-(1-adamantyl)-1-bromo-4-méthoxyéthoxyméthoxybenzène.

Dans un tricol et sous courant d'azote on introduit 3,8 g (0,13 mole) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) 50 ml de DMF, ajoute goutte à goutte une solution de 40 g (0,13 mole) de 2-(1-adamantyl)-4-bromophénol dans 100 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 18 ml (0,15 mole) de chlorure de 2-méthoxyéthoxyméthyle dans 20 ml de DMF et agite pendant quatre heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 40,1 g (78%) du produit attendu de point de fusion 69-70°C.

(b) acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxybenzoïque.

Le composé précédent (28,5 g, 72 mmoles) est dissous dans 200 ml de THF. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte sur du magnésium (2,4 g, 100 mmoles) et un cristal d'iode. Après introduction, on chauffe à reflux pendant deux heures, refroidit à -78°C et fait passer un courant de CO₂ pendant une heure. On laisse remonter à température ambiante, verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré et séché. On recueille 15,5 g (60%) de l'acide attendu de point de fusion 115-6°C.

(c) chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxybenzoyle.

Dans un ballon, on introduit une solution de 3 g (8,3 mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxybenzoïque dans 50 ml de dichlorométhane anhydre ajoute 1,7 ml (8,3 mmoles) de dicyclohexylamine et agite pendant une heure. On ajoute ensuite 600 µl (8,3 mmoles) de chlorure de thionyle et agite une heure. On évapore à sec, reprend par l'éther éthylique anhydre, filtre le sel de dicyclohexylamine et évapore le filtrat. On recueille 3,3 g (100%) du chlorure d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(d) 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzamido]benzoate d'allyle.

Dans un ballon, on introduit 700 mg (3,95 mmoles) de 4-aminobenzoate d'allyle 1 ml (4,3 mmoles) de triéthylamine et 50 ml de THF. On ajoute goutte à goutte une solution de 1,5 g (3,96 mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxybenzoyle et agite à température ambiante pendant 4 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. On recueille 1,7 g (83%) de l'ester allylique attendu sous forme d'une huile.

(e) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzamido]benzoïque.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,7 g (3,2 mmoles) de l'ester allylique précédent 50 ml de THF et 200 mg de tétrakis(triphénylphosphine)Pd(0). On ajoute goutte à goutte une solution du sel de sodium du malonate de diéthyle, préparé à partir de 105 mg (3,5 mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 500 µl (3,2 mmoles) de malonate de diéthyle et agite à température ambiante pendant 2 heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie à pH 4, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec de l'éther éthylique. On recueille 1,1 g (70%) de l'acide attendu de point de fusion 150-2°C.

EXEMPLE 11

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoyloxy]benzoïque.

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoyloxy]benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 10(d) par réaction de 1,5 g (3,9 mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-

4-méthoxyéthoxyméthoxybenzoyle avec 705 mg (3,9 mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle, on obtient 1,45 g (70%) de l'ester allylique attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxybenzoyle]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 10(e) à partir de 1,45 g (2,8 mmoles) de l'ester allylique précédent, on obtient 870 mg (65%) de l'acide attendu de point de fusion 211-3°C.

EXEMPLE 12

Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyphényl]-1-propényl]]benzoïque.

(a) 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyacétophenone.

Dans un tricol et sous courant d'azote on introduit 15,5 g (43 mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxybenzoïque et 300 ml d'éther éthylique anhydre. A -20°C, on ajoute goutte à goutte 80 ml (0,13 mole) de méthyllithium (1,6 M dans l'éther) puis agite pendant trois heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 15,4 g (100%) de l'acétophenone attendu sous forme d'une huile légèrement jaune.

(b) (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyphényl]-1-propényl]]benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 1,8 g (5 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyacétophenone 820 mg (5 mmoles) de 4-formylbenzoate de méthyle et 20 ml de méthanol. On ajoute 10 mg de 18-crown-6 et 200 mg de soude en pastille et agite à température ambiante pendant 4 heures. On évapore à sec et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. On recueille 1,4 g (55%) de l'ester méthylique attendu.

(c) acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyphényl]-1-propényl]]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(a) à partir de 700 mg (1,4 mmole) de (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyphényl]-1-propényl]]benzoate de méthyle, on obtient 590 mg (87%) de l'acide attendu de point de fusion 154-6°C.

EXEMPLE 13

Acide -4-[[3-hydroxy-3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyphényl]-1-propényl]]benzoïque.

(a) 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyphénylcarboxaldéhyde.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 34 g (89 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-1-bromo-4-méthoxyéthoxyméthoxybenzène et 250 ml de THF. A -78°C on ajoute goutte à goutte 43 ml (106 mmoles) d'une solution de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et agite 30'. On ajoute ensuite goutte à goutte 8,3 ml (106 mmoles) de DMF et laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 17,6 g (58%) d'aldéhyde attendu de point de fusion 63-4°C.

(b) a-Triméthylsilyléthynyl-3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyphényl méthanol.

Dans un tricol, on introduit 1,7 ml (11,9 mmoles) de triméthylsilylacétylène et 25 ml de THF. A -78°C et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 5 ml (11,9 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et laisse revenir à température ambiante.

Cette solution est introduite goutte à goutte dans une solution de 3,7 g (10,7 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyphénylcarboxaldéhyde dans 50 ml de THF à -78°C. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, le verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On obtient 4,7 g (97%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

(c) a-éthynyl-3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyphénylméthanol.

Dans un ballon, on introduit 4,7 g (10,5 mmoles) d'a-Triméthylsilyléthynyl-3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxyphénylméthanol 50 ml de THF et ajoute goutte à goutte 11,4 ml (12,6 mmoles) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,1 M dans le THF). On agite à température ambiante une heure, verse le milieu réac-

tionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (30-70). Après évaporation des solvants, on recueille 2,5 g (64%) d'a-éthynyl-3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenylméthanol.

(d) 4-[[3-hydroxy-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle.

Dans un tricol, on introduit 2,5 g (6,7 mmol) d'a-éthynyl-3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenylméthanol, 1,2 g (6,7 mmol) de 4-iodobenzoate de méthyle et 50 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel avec de l'azote pendant 30', puis ajoute successivement 380 mg (0,5 mmol) de Bis(triphénylphosphine) palladium(II)chlorure et 190 mg (0,8 mmol) d'iodure de cuivre. On agite à température ambiante pendant quatre heures, évapore à sec le milieu réactionnel, reprend le résidu obtenu par l'eau et l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (20-80). On recueille 2,7 g (79%) de 4-[[3-hydroxy-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle de point de fusion 95-6°C.

(e) acide 4-[[3-hydroxy-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl]]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 9(c) à partir de 2,66 g (5,3 mmol) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,52 g (88%) de l'acide attendu de point de fusion 148-9°C.

EXEMPLE 14

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) phenylcarboxamido]benzoïque.

(a) 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy)benzoate de méthyle.

A une solution de 10 g (0,0349 mole) de 3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle dans 100 ml de DMF contenant 5,31 g (0,0384 moles) de carbonate de potassium, on ajoute goutte à goutte une solution de 12 g (0,0419 mole) de 3-tosyloxy-1,2-propanediolacetonide. Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C durant douze heures puis versé dans de l'eau glacée et extrait avec de l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de sodium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (80-20). Après évaporation des solvants, on recueille 8,8 g (63%) du produit attendu de point de fusion 158-9°C.

(b) acide 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy)benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 8,8 g (0,022 mole) de l'ester méthylique précédent et 200 ml d'une solution de soude méthanolique (2N). On chauffe à reflux pendant trois heures, et évapore à sec. On reprend le résidu par un mélange éther éthylique-eau, acidifie à pH 3, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On triture le solide obtenu dans l'hexane, filtre, sèche. On recueille 8,3 g (98%) d'acide attendu de point de fusion 224-5°C.

(c) chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) benzoyle.

Dans un ballon, on introduit 8,3 g (0,0215 mole) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy)benzoïque 80 ml de dichlorométhane et 4,3 ml (0,0216 mole) de dicyclohexylamine. On agite une heure à température ambiante, puis introduit 1,7 ml (0,0236 mole) de chlorure de thionyle. On agite pendant quatre heures, évapore à sec, reprend par l'éther éthylique, filtre le sel de dicyclohexylamine, évapore le filtrat et recueille 8,5 g (100%) de chlorure d'acide qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(d) 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) phenylcarboxamido]benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 1,62 g (10,7 mmol) de 4-aminobenzoate de méthyle 30 ml de THF et 1,65 ml (11,8 mmol) de triéthylamine; On ajoute goutte à goutte une solution de 4,3 g (10,7 mmol) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) benzoyle dans 30 ml de THF et agite à température ambiante pendant seize heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique (98-2). On recueille 3,1 g (56%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 174-5°C.

(e) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) phenylcarboxamido]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 14(b) à partir de 1 g (1,92 mmol) de l'ester méthylique précédent, on

recueille 900 mg (93%) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy)phénylcarboxamido]benzoïque de point de fusion 245-6°C.

EXEMPLE 15

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy)phénylcarboxamido] benzoïque.

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy)phénylcarboxamido] benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 1,96 g (3,78 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) phénylcarboxamido]benzoate de méthyle 70 ml de dichlorométhane 8 ml de THF et ajoute 7,24 g (38 mmoles) d'acide paratoluènesulfonique. On agite à température ambiante pendant quatre heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane (90-10). On recueille 1,46 g (81%) du produit attendu de point de fusion 111-2°C.

(b) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy)phénylcarboxamido] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 14(b) à partir de 1,42 g (2,96 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on recueille 650 mg (47%) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy)phénylcarboxamido]benzoïque de point de fusion 236-7°C.

EXEMPLE 16

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxyphénylcarboxamido] benzoïque.

(a) 3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxybenzoate de benzyle.

Dans un tricol, on introduit 2,1 g (5,79 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-hydroxy benzoate de benzyle et 20 ml de DMF et ajoute par petites quantités 191 mg (6,34 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile). On agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux puis ajoute 565 µl (5,79 mmoles) de bromoacétate de méthyle et agite à température ambiante douze heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On triture le solide dans l'hexane, filtre, sèche. On recueille 2,36 g (94%) de produit attendu de point de fusion 134-5°C.

(b) acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxybenzoïque.

Dans un réacteur, on introduit 2,34 g (5,38 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxybenzoate de benzyle 40 ml de dioxanne 500 µl d'acide acétique et 234 mg de palladium (10%). On hydrogène à 40°C et sous une pression de 7 bars pendant trois heures. On filtre le catalyseur, évapore à sec. On triture le solide obtenu dans l'hexane, filtre, sèche. On recueille 1,74 g (94%) de l'acide attendu de point de fusion 230-1°C.

(c) chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxybenzoyle.

Dans un ballon, on introduit 1,78 g (5 mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxybenzoïque 15 ml de chlorure de thionyle et chauffe à reflux pendant une heure. On évapore à sec et recueille le chlorure d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(d) 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxyphénylcarboxamido]benzoate de benzyle.

De manière analogue à l'exemple 14(d) par réaction de 1,13 g (5 mmoles) de 4-aminobenzoate de benzyle avec 1,8 g (5 mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxybenzoyle, on obtient 1,7 g (61%) de l'ester benzylique attendu de point de fusion 95-6°C.

(e) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxyphénylcarboxamido] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 16(b) à partir de 1,69 g (3 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxyphénylcarboxamido]benzoate de benzyle, on obtient 1,13 g (80%) d'acide attendu de point de fusion 291-2°C.

EXEMPLE 17Acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénoxy-méthyl]-4-thiophenecarboxylique.

(a) 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénoxy-méthyl]-4-thiophenecarboxylate de méthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 210 mg (7 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 10 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 1,8 g (7 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénol dans 20 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite une solution de 1,7 g (7,2 mmoles) de 2-bromométhyl-4-thiophenecarboxylate de méthyle dans 15 ml de DMF et agite à température ambiante pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le solide obtenu est trituré dans l'hexane, filtré, séché. On recueille 2,6 g (90%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 97-8°C.

(b) acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénoxy-méthyl]-4-thiophenecarboxylique.

De manière analogue à l'exemple 14(b) à partir de 2 g (5,6 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,7 g (88%) d'acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénoxy-méthyl]-4-thiophenecarboxylique de point de fusion 198-200°C.

EXEMPLE 18Acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylaminométhyl]-4-thiophene carboxylique.

(a) 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylaminométhyl]-4-thiophenecarboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 17(a) par réaction de 2,4 g (6,8 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxytri-fluoroacétanilide avec 1,6 g (6,8 mmoles) de 2-bromométhyl-4-thiophenecarboxylate de méthyle, on obtient 2,6 g (75%) de l'ester méthylique attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylaminométhyl]-4-thiophene carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 14(b) à partir de 2,6 g (5,1 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,5 g (74%) d'acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylaminométhyl]-4-thiophene carboxylique de point de fusion 212-4°C.

EXEMPLE 19Acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylthiométhyl]-4-thiophene carboxylique.

(a) 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylthiométhyl]-4-thiophenecarboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 17(a) par réaction de 800 mg (2,9 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxy-thiophénol avec 690 mg (2,9 mmoles) de 2-bromométhyl-4-thiophenecarboxylate de méthyle, on obtient 700 mg (56%) de l'ester méthylique attendu sous forme d'une huile incolore.

(b) acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylthiométhyl]-4-thiophene carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 14(b) à partir de 700 mg (1,6 mmole) de l'ester méthylique précédent, on obtient 460 mg (68%) d'acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylthiométhyl]-4-thiophene carboxylique de point de fusion 154-6°C.

EXEMPLE 20Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) benzoyloxy]benzoïque.

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) benzoyloxy]benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 14(d) par réaction de 4,3 g (10,7 mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) benzoyle avec 1,9 g (10,7 mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle, on obtient 4,24 g (72%) de l'ester allylique attendu de point de fusion 106-7°C.

(b) acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) benzoyloxy]benzoïque.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1 g (1,83 mmole) de l'ester allylique précédent 10 ml de THF et 104 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium (0). On ajoute goutte à goutte 1,6 ml (18,3 mmoles) de

morpholine et agite à température ambiante pendant trois heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée, acidifie à pH 3, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 435 mg (47%) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxy) benzoïque de point de fusion 238-40°C.

EXEMPLE 21

Acide 4-[3-hydroxy-3-[5-(1-adamantyl)-2,4-dimethoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl]benzoïque.

(a) 5-(1-adamantyl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde.

Dans un ballon, on introduit 40 g (0,29 mole) de 2,4-dihydroxybenzaldehyde 600 ml de dichlorométhane 46,4 g (0,34 mole) de 1-adamantanol et ajoute 24 ml d'acide sulfurique concentré. On agite à température ambiante pendant douze heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. On recueille 50,8 g (64%) de l'aldéhyde attendu de point de fusion 259-61°C.

(b) 5-(1-adamantyl)-2,4-di-methoxyethoxymethoxybenzaldehyde.

De manière analogue à l'exemple 17(a) par réaction de 25 g (91,9 mmoles) de 5-(1-adamantyl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde avec 26,2 ml (0,23 mole) de chlorure de 2-méthoxyéthoxyméthyle, on obtient 31 g (75%) de produit attendu sous forme d'une huile jaune.

(c) a-Triméthylsilyléthynyl-5-(1-adamantyl)-2,4-di-methoxyethoxymethoxy benzeneméthanol.

Dans un tricol, on introduit 450 µl (3,2 mmoles) de triméthylsilylacétylène et 50 ml de THF. A -78°C et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,3 ml (3,2 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et laisse revenir à température ambiante.

Cette solution est introduite goutte à goutte dans une solution de 1,3 g (2,9 mmoles) de 5-(1-adamantyl)-2,4-di-methoxyethoxymethoxybenzaldehyde dans 50 ml de THF à -78°C. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, le verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On obtient 1,6 g (100%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

(d) a-éthynyl-5-(1-adamantyl)-2,4-di-methoxyethoxymethoxybenzeneméthanol.

Dans un ballon, on introduit 1,6 g (2,9 mmoles) de d'a-Triméthylsilyléthynyl-5-(1-adamantyl)-2,4-di-methoxyethoxymethoxybenzeneméthanol 50 ml de THF et ajoute goutte à goutte 3,2 ml (3,5 mmoles) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,1 M dans le THF). On agite à température ambiante une heure, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique (95-5). Après évaporation des solvants, on recueille 760 mg (55%) de produit attendu sous forme d'une huile jaune.

(e) 4-[3-hydroxy-3-[5-(1-adamantyl)-2,4-di-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl]benzoate de méthyle.

Dans un tricol, on introduit 760 mg (1,6 mmole) d'a-éthynyl-5-(1-adamantyl)-2,4-di-methoxyethoxymethoxybenzeneméthanol, 420 mg (1,6 mmole) de 4-iodo benzoate de méthyle et 20 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel avec de l'azote pendant 30', puis ajoute successivement 90 mg de Bis(triphényl phosphine) palladium(II)chlorure et 37 mg d'iodure de cuivre. On agite à température ambiante pendant quatre heures, évapore à sec le milieu réactionnel, reprend le résidu obtenu par l'eau et l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane, on recueille 800 mg (82%) de l'ester méthylique attendu sous forme d'une huile marron.

(f) acide 4-[3-hydroxy-3-[5-(1-adamantyl)-2,4-di-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl]benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 800 mg (1,3 mmole) de l'ester méthylique précédent 340 mg (7,8 mmoles) d'hydroxyde de lithium et 50 ml de THF et chauffe à reflux pendant douze heures. On évapore à sec, reprend par eau, acidifie à pH 1, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec de l'éther éthylique. On recueille 420 mg (54%) d'acide 4-[3-hydroxy-3-[3-(1-adamantyl)-2,5-di-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl] benzoïque de point de fusion 79-81°C.

EXEMPLE 22Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoylthio]benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 1,54 g (10 mmoles) d'acide 4-mercaptobenzoïque et 40 ml de pyridine. On ajoute goutte à goutte une solution de 3,75 g (10 mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyéthoxyméthoxybenzoyle préparé à l'exemple 10(c) et agite à température ambiante pendant six heures. On évapore à sec, reprend par eau et éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éther diisopropylique-méthanol, filtré, séché. On recueille 2,94 g (59%) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoylthio]benzoïque de point de fusion 187-8°C.

EXEMPLE 23Acide N-methyl-4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl carboxamido]benzoïque.

(a) N-methyl-4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzamido]benzoate d'allyle

De manière analogue à l'exemple 16(a) par réaction de 1,35 g (2,6 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzamido]benzoate d'allyle préparé à l'exemple 10(d) avec 190 µl (3,1 mmole) d'iodo-methane, on obtient 1,38 g (100%) de l'ester allylique attendu.

(b) acide N-methyl-4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl carboxamido]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 20(b) à partir de 1,32 g (2,5 mmoles) de l'ester allylique précédent, on obtient 740 mg (60%) d'acide N-methyl-4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl carboxamido]benzoïque de point de fusion 159-60°C.

EXEMPLE 24Acide-4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenylthio carboxamido]benzoïque.

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenylthiocarboxamido]benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 6(a) par réaction de 2 g (3,9 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzamido]benzoate d'allyle avec 940 mg (2,3 mmoles) de réactif de Lawesson, on obtient 1,93 g (92%) de l'ester allylique attendu.

(b) acide -4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenylthiocarboxamido] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 20 (b) à partir de 1,9 g (3,5 mmoles) de l'ester allylique précédent, on obtient 50 mg (29%) d'acide -4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenylthiocarboxamido] benzoïque de point de fusion 98-9°C.

EXEMPLE 25Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]benzoïque.

(a) 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyméthoxybenzoate de méthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 9 g (0,3 mole) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 50 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 71,6 g (0,25 mole) de 3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle dans 500 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 22,8 ml (0,3 mole) de chlorure de méthoxyméthyle et agite à température ambiante une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 67,7 g (82%) du produit attendu sous forme d'une huile.

(b) acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyméthoxybenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 14(b) à partir de 67,7 g (0,2 mole) de l'ester méthylique précédent, on obtient 59 g (91%) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxy méthoxybenzoïque.

(c) 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyméthoxyacétophenone.

Dans un tricol et sous courant d'azote on introduit 58 g (0,183 mole) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyméthoxybenzoïque et 500 ml d'éther éthylique anhydre. A -20°C, on ajoute goutte à goutte 252 ml (0,4 mole) de

méthyllithium (1,6 M dans l'éther) puis agite pendant trois heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 59,6 g (100%) de l'acetophenone attendu sous forme d'une huile légèrement jaune.

(d) (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 40,9 g (0,13 mole) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyméthoxyacétophenone 23,47 g (0,143 mole) de 4-formylbenzoate de méthyle et 600 ml de méthanol. On ajoute 24,8 ml (0,13 mole) d'une solution de méthylate de sodium (5,25M) et agite à température ambiante pendant 18 heures. On évapore à sec reprend par un mélange eau-acétate d'éthyle, décante la phase organique sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par trituration dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle, filtré, séché. On recueille 46,1 g (77%) de (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxymethoxy phenyl]-1-propenyl]]benzoate de méthyle de point de fusion 170-1°C.

(e) acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(a) à partir de 5 g (10,8 mmoles) de (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]benzoate de méthyle, on obtient 3 g (62%) de l'acide attendu de point de fusion 205-6°C.

EXEMPLE 26

Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-1-propenyl]] benzoïque.

(a) (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-1-propenyl]]benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 40,2 g (87,4 mmoles) de (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]benzoate de méthyle un litre de méthanol et 300 ml de THF. On ajoute 50 ml d'acide sulfurique concentré et chauffe à reflux pendant quatre heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par un mélange acétate d'éthyle-eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le solide obtenu est trituré dans un mélange acétate d'éthyle-hexane (30-70), filtré, séché. On recueille 32,1g (88%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 256-7°C.

(b) acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-1-propenyl]]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(a) à partir de 5 g (12 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 4,8 g (100%) d'acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-1-propenyl]]benzoïque de point de fusion > 300°C avec décomposition.

EXEMPLE 27

Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

A- VOIE ORALE

(a) Comprimé de 0,2 g

- | | | |
|---|------------------------|---------|
| - | Composé de l'exemple 1 | 0,001 g |
| - | Amidon | 0,114 g |
| - | Phosphate bicalcique | 0,020 g |
| - | Silice | 0,020 g |
| - | Lactose | 0,030 g |
| - | Talc | 0,010 g |
| - | Stéarate de magnésium | 0,005 g |

(b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

- | | | |
|---|------------------------|---------|
| - | Composé de l'exemple 2 | 0,001 g |
| - | Glycérine | 0,500 g |
| - | Sorbitol à 70% | 0,500 g |
| - | Saccharinate de sodium | 0,010 g |

EP 0 776 885 A1

- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,040 g
- Arôme qs
- Eau purifiée qsp 5 ml

5 (c) Comprimé de 0,8 g

- Composé de l'exemple 6 0,500 g
- Amidon prégélatinisé 0,100 g
- Cellulose microcristalline 0,115 g
- 10 - Lactose 0,075 g
- Stéarate de magnésium 0,010 g

(d) Suspension buvable en ampoules de 10 ml

- 15 - Composé de l'exemple 4 0,05 g
- Glycérine 1,000g
- Sorbitol à 70% 1,000g
- Saccharinate de sodium 0,010 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,080 g
- 20 - Arôme qs
- Eau purifiée qsp 10 ml

B- VOIE TOPIQUE

25 (a) Onguent

- Composé de l'exemple 1 0,020 g
- Myristate d'isopropyle 81,700 g
- Huile de vaseline fluide 9,100 g
- 30 - Silice ("Aérosil 200" vendue par DEGUSSA) 9,180 g

(b) Onguent

- Composé de l'exemple 6 0,300 g
- 35 - Vaseline blanche codex 100 g

(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique

- Composé de l'exemple 1 0,100 g
- 40 - Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles ("Eucerine anhydre" vendu par BDF) 39,900 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- Parahydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile qsp 100 g

45 (d) Lotion

- Composé de l'exemple 1 0,100 g
- Polyéthylène glycol (PEG 400) 69,900 g
- Ethanol à 95% 30,000 g

50

(e) Onguent hydrophobe

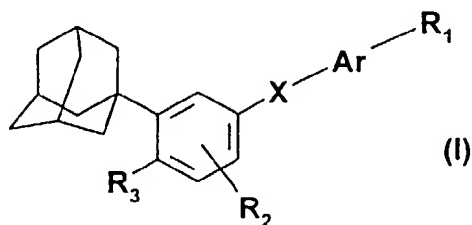
- Composé de l'exemple 2 0,300 g
- Myristate d'isopropyle 36,400 g
- 55 - Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC) 36,400 g
- Cire d'abeille 13,600 g
- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT) 100g

(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique

- Composé de l'exemple 4 0,500 g
- Alcool cétylique 4,000 g
- 5 - Monostéarate de glycérole 2,500 g
- Stéarate de PEG 50 2,500 g
- Beurre de karité 9,200 g
- Propylène glycol 2,000 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- 10 - Parahydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile 100 g

Revendications

1. Composés bicycliques aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle:

- R_1 représente

- (i) le radical $-\text{CH}_3$
- (ii) le radical $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}_4$
- (iii) le radical $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-(\text{CO})_n-\text{R}_5$
- (iv) le radical $-\text{CO}-\text{R}_6$
- (v) le radical $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_7$

les valeurs m, n ainsi que les différents radicaux R_4 à R_7 ayant la signification donnée ci-après,

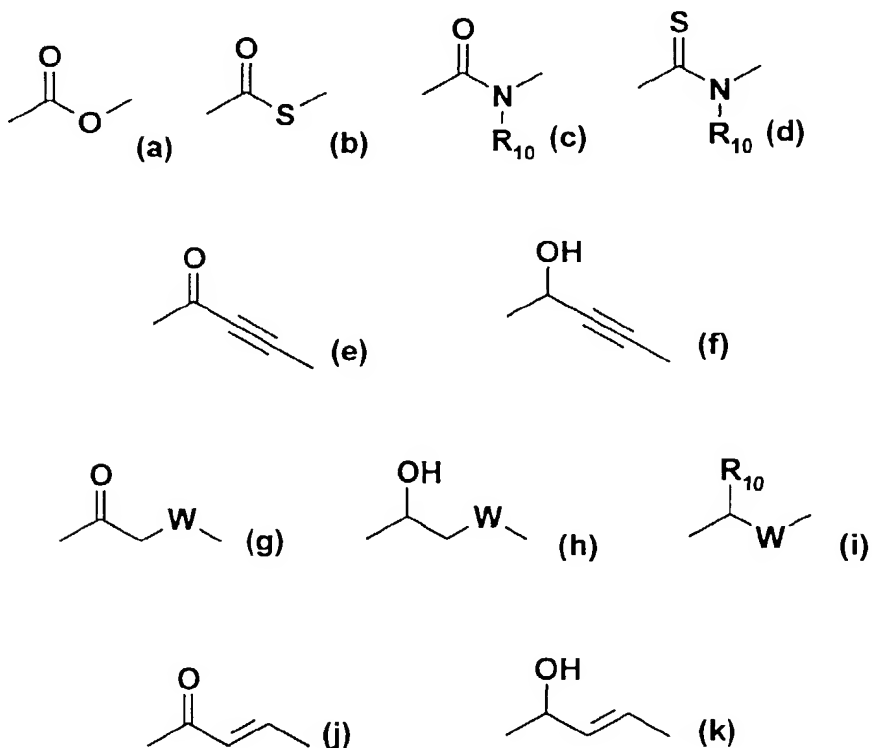
- R_2 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical $-\text{OR}_4$, un radical $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$.

- R_3 représente:

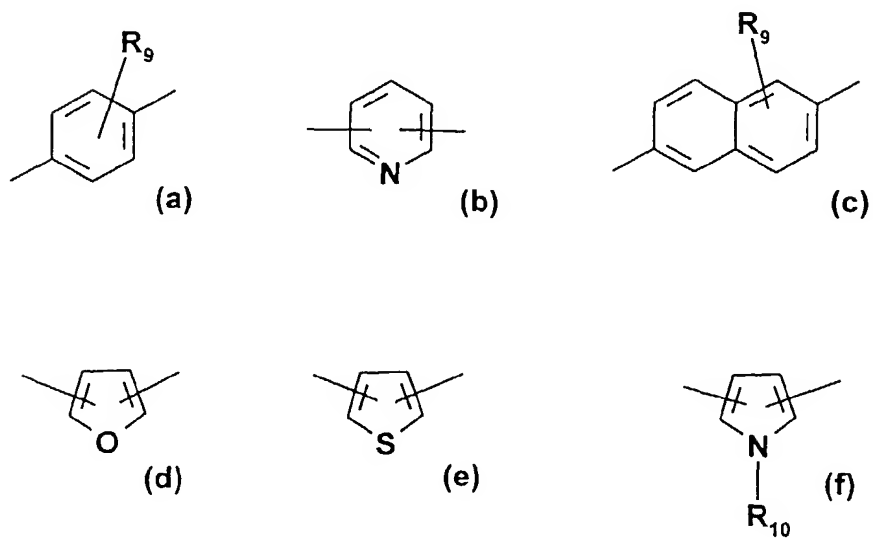
- (i) un radical $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_p-\text{Y}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}_8$
- (ii) un radical $-(\text{CH}_2)_p-\text{Y}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}_8$
- (iii) un radical $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}_8$
- (iv) un radical $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}_8$
- (v) un radical $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}_8$

les valeurs p, q, r et les radicaux Y et R₉ ayant la signification donnée ci-après.

- X représente les liaisons de formules (a)-(k) suivantes pouvant être lues dans les deux sens :

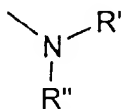


- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formule (a)-(f) suivantes :



étant entendu que dans tout ce qui précède:

- m est un nombre entier égal à 1, 2 ou 3
- n est un nombre entier égal à 0 ou 1
- 5 - p est un nombre entier compris inclusivement entre 1 et 12
- q est un nombre entier compris inclusivement entre 0 et 12
- 10 - r est un nombre entier compris inclusivement entre 0 et 10
- t est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2
- Y représente l'atome d'oxygène ou le radical S(O)t
- 15 - W représente l'atome d'oxygène, le radical S(O)t ou le radical N-R₁₀
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -CO-R₁₁
- R₅ représente un alkyle inférieur ou un hétérocycle
- 20 - R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical



25 dans lequel R' et R'' représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de peptide ou de sucre ou encore pris ensemble, forment un hétérocycle.

- 30 - R₇ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkenyle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide.
- 35 - R₈, identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique en C3-C6, un radical monohydroxyalkyle ou un radical polyhydroxyalkyle dont les hydroxy sont éventuellement protégés sous forme de méthoxy ou d'acétoxy ou d'acétonide, un radical aryle, un radical alkynyle, un radical -CO-R₆, un radical -CO-O-R₇, un radical aminoalkyle dont la fonction amine est éventuellement substituée par un ou deux groupements alkyles inférieurs, un hétérocycle, R₇ ayant la signification donnée ci-dessus
- 40 - R₉, identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical -OR₄, un radical -O-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃.
- 45 - R₁₀, identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur
- R₁₁ représente un radical alkyle inférieur

50 étant donné que lorsque:

- 55 - X représente la liaison de formule (a), (b), (c), (g), (h), (j) ou (k), alors R₃ est différent du radical de formule (iii), (iv) ou (v) dans laquelle R₈ est un atome d'hydrogène,
- X représente la liaison de formule (a), alors R₃ est différent du radical (iii),
- X représente la liaison de formule (b) et R₃ représente le radical de formule (iii) dans laquelle Y représente

un atome de soufre, alors R_8 est différent du radical aryle,

- X représente la liaison de formule (g), (h), (i) ou (k) et R_3 représente le radical de formule (v), alors R_8 est différent d'un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle,

ainsi que leurs sels et leurs isomères optiques et géométriques.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, nonyle et dodécyle.

4. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 20 atomes de carbone sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

5. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux monohydroxyalkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

6. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétra-hydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

7. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

8. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle, éventuellement substitués par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

9. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkényles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux contenant de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et en particulier le radical allyle.

10. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de sucre sont choisis dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose, de mannose et d'acide glucuronique.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide aminé sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

12. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de peptides sont choisis dans le groupe constitué par les restes de dipeptides ou de tripeptides.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C_1 - C_6 ou mono ou polyhydroxyalkyle.

14. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les atomes d'halogène sont choisis dans le groupe constitué par le fluor, le chlore et le brome.

15. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone est choisi parmi les radicaux 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle.

16. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aminoalkyle est choisi parmi les radicaux aminométhyle, 3-aminopropyle, 6-aminohexyle.

17. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical alkynyle présente de 2 à 6 atomes de carbone.

18. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux cycloaliphatiques de 3 à 6 atomes de carbone sont choisis parmi le radical cyclopropyle et le radical cyclohexyle.

19. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiométhyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylsulfinylméthyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylsulfonyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylsulfinyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylsulfonylméthyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylthiocarboxamido]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylthio]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphénylméthylamino]benzoïque.

Acide 4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphényl]-1-propynyl]]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzamido]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoyloxy]benzoïque.

Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]benzoïque.

Acide 4-[(3-hydroxy-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl)]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxyloxy) phenylcarboxamido]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy)phenylcarboxamido] benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxyphénylcarboxamido] benzoïque..

Acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénnoxyméthyl]-4-thiophenecarboxylique.

Acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylaminométhyl]-4-thiophene carboxylique.

Acide 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphénylthiométhyl]-4-thiophene carboxylique.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthoxyloxy) benzoyloxy]benzoïque.

Acide 4-[3-hydroxy-3-[5-(1-adamantyl)-2,4-dimethoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propynyl]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoylthio]benzoïque.

Acide N-méthyl-4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl carboxamido]benzoïque.

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphénylthiocarboxamido] benzoïque.

Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]benzoïque.

Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-1-propenyl]] benzoïque.

Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-1-propenyl]] benzoïque.

Acide (E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-(3-hydroxypropyloxy)phenyl]-1-propenyl]]benzoïque.

4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoyloxy]benzaldéhyde.

4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxybenzoyloxy]benzeneméthanol.

(E)-N-éthyl-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]benzamide.

(E)-N-(4-hydroxyphenyl)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxy methoxyphenyl]-1-propenyl]]benzamide.

(E)-4-[[3-oxo-3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyethoxymethoxyphenyl]-1-propenyl]]phenol.

20. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins des caractéristiques suivantes :

- R_1 est le radical
-COO- R_7 ou -CO- R_6 .
- R_3 est le radical

-Y-(CH₂)_p-Y-(CH₂)_q- R_8 .
-CH₂)_p-(Y)_n-(CH₂)_q- R_8 .
-Y-(CH₂)_q- R_8 .

- X représente une liaison de formule (a), (e), (f), (j) ou (k).
- Ar représente le radical de formule (a) ou (b).

21. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

22. Composés selon la revendication 21 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.

23. Utilisation de l'un au moins des composés définis aux revendications 1 à 20 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.

24. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 20.

25. Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

26. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 20.

27. Composition selon la revendication 26, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 20 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

28. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 26 ou 27 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

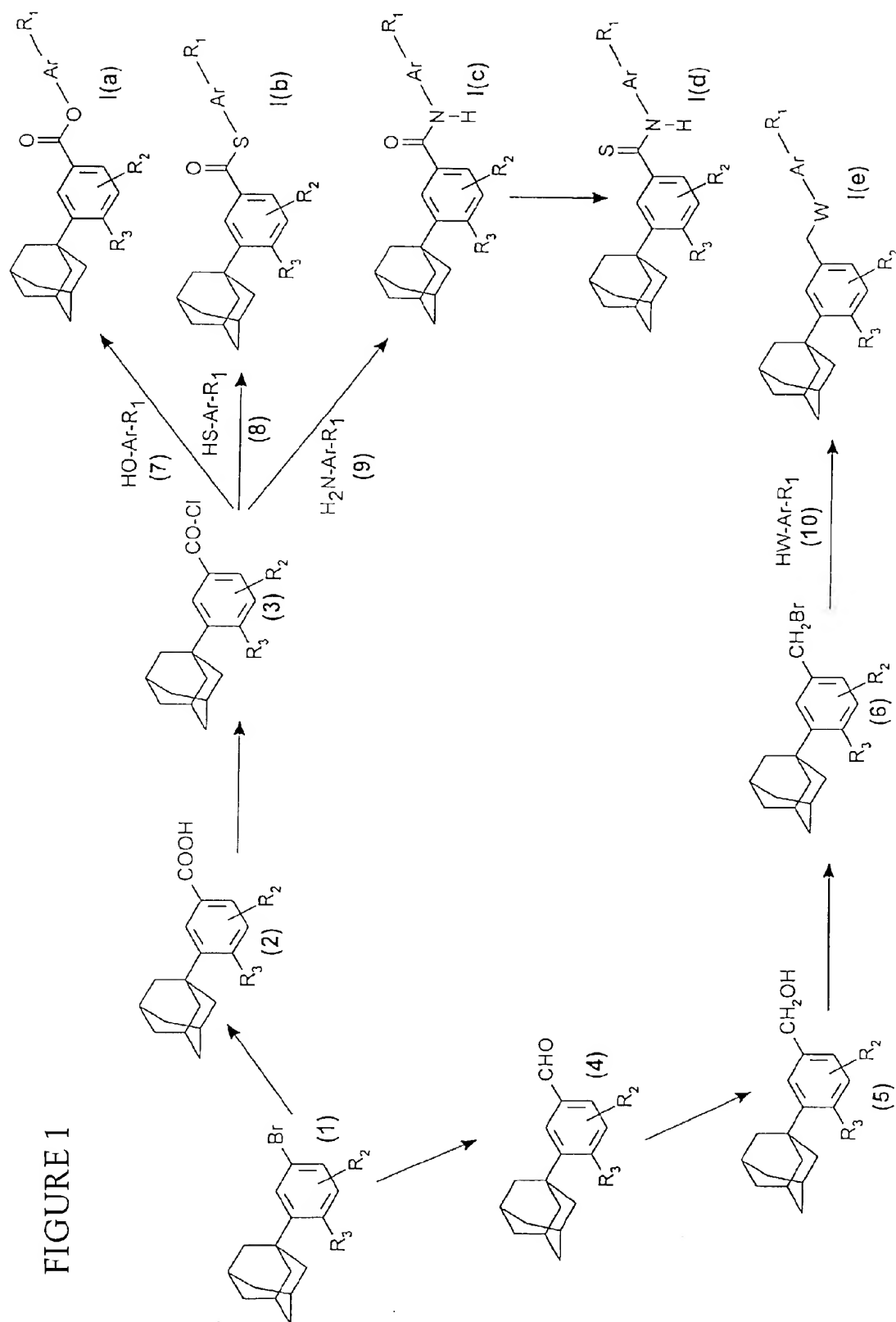


FIGURE 2

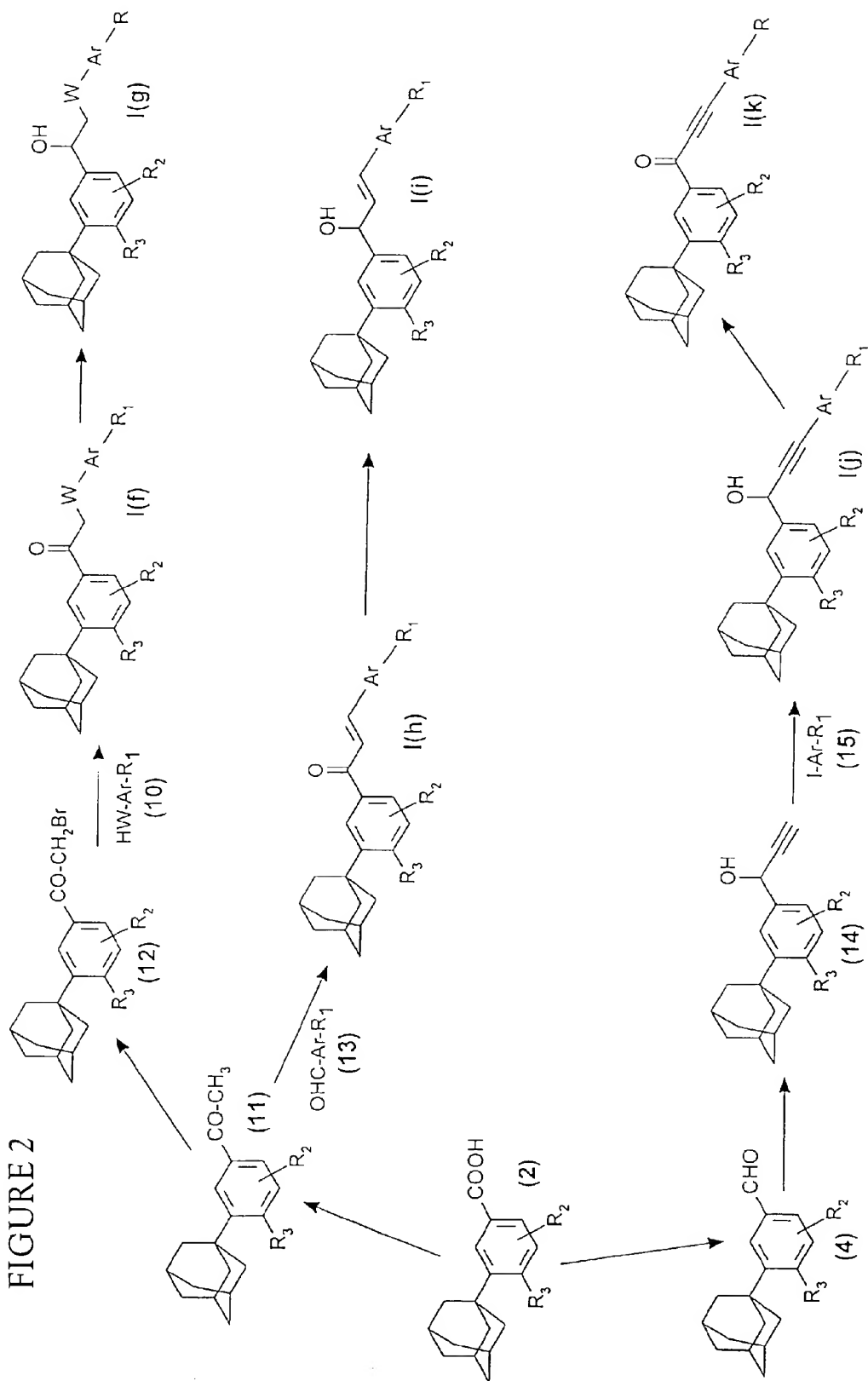
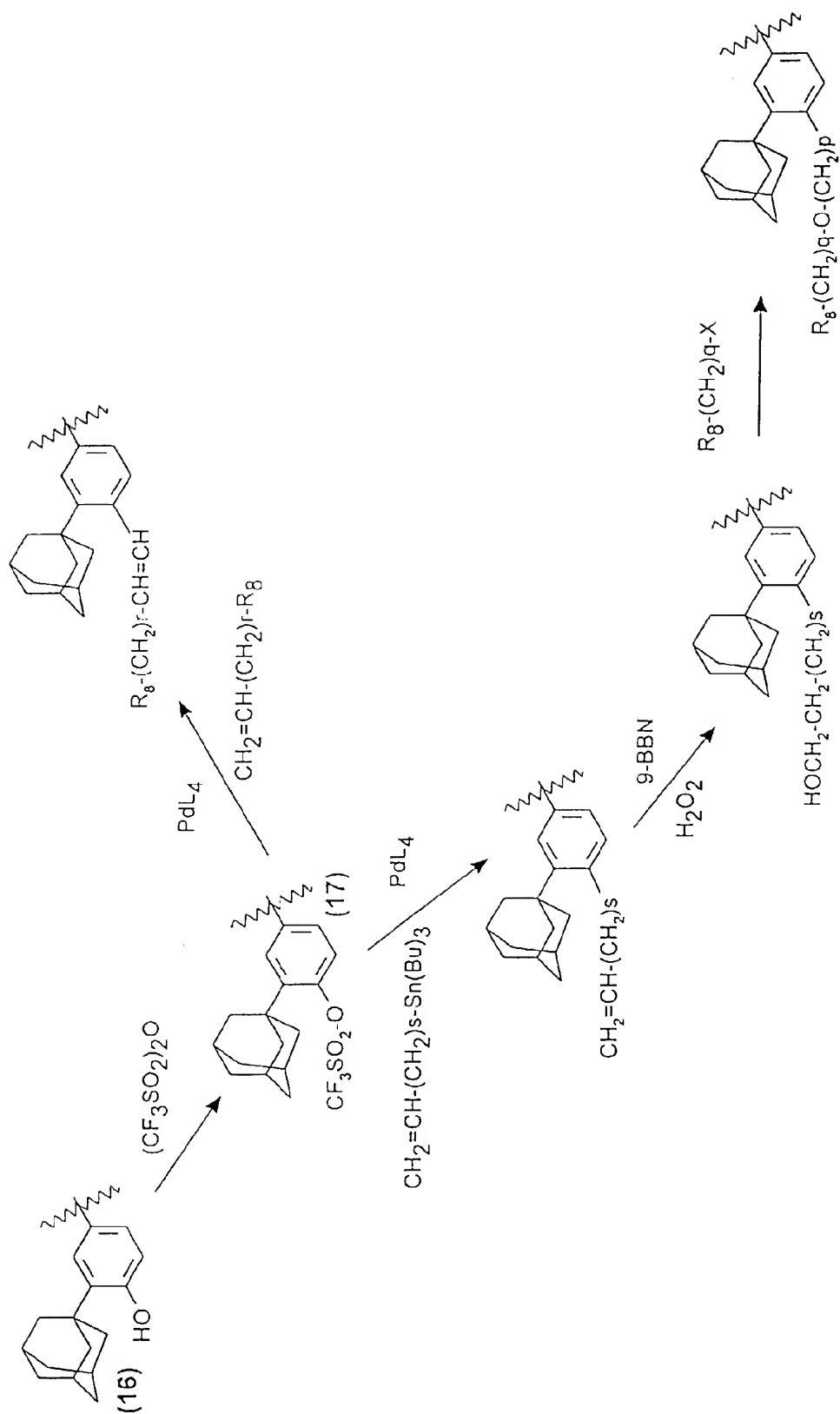


FIGURE 3





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 96 40 2424

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	EP 0 232 199 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) * le document en entier *	1,21,27	C07C323/56 C07C317/44 C07C327/48 C07C323/62
A	EP 0 325 540 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) * le document en entier *	1,21,27	C07C229/60 C07C65/40 C07C235/56 C07C69/92
A	EP 0 409 728 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) * le document en entier *	1,21,27	C07C65/28 C07C327/32 C07D317/22 C07D333/38
A	EP 0 409 729 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) * le document en entier *	1,21,27	A61K7/48 A61K7/06 A61K31/19
A	EP 0 679 631 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) * le document en entier *	1,21,27	
A	FR 2 601 002 A (L'ORÉAL) * le document en entier *	1,21,27	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
A	EP 0 658 553 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) * le document en entier *	1,21,27	C07C C07D
P,A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 26, 22 Décembre 1995, WASHINGTON, DC, US, pages 4993-5006, XP002026831 B. CHARPENTIER, ET AL.: "Synthesis, structure-affinity relationships, and biological activities of ligands binding to retinoic acid receptor subtypes" * composés 18, 19 *	1,21,27	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
LA HAYE		4 Mars 1997	English, R
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 01.92 (P04C02)